

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE DE MÉDECINE INTERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR : PROF. G. BICKEL

Directeur de thèse : Dr H. Dubois-Ferrière, privat-docent de médecine interne

Contribution à l'étude étiologique de l'agranulocytose

(Cas observés de 1935 à 1956 aux Cliniques médicale et thérapeutique
de l'Université de Genève)

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

ABDOL-HAMID TCHOUBINEH

DE

TÉHÉRAN (IRAN)

Thèse N° 2505

GENÈVE
IMPRIMERIE LA SIRÈNE
1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

CLINIQUE DE MÉDECINE INTERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE

DIRECTEUR : PROF. G. BICKEL

Directeur de thèse : Dr H. Dubois-Ferrière, privat-docent de médecine interne

Contribution à l'étude étiologique de l'agranulocytose

(Cas observés de 1935 à 1956 aux Cliniques médicale et thérapeutique
de l'Université de Genève)

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

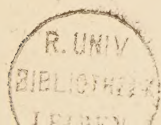
ABDOL-HAMID TCHOUBINEH

DE

TÉHÉRAN (IRAN)

Thèse N° 2505

GENÈVE
IMPRIMERIE LA SIRÈNE
1957



La Faculté de Médecine, sur le préavis de M. le Professeur G. Bickel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 5 juin 1957.

Le Doyen :

ERIC MARTIN

Thèse N° 2505

Que M. le Professeur G. Bickel, Directeur de la Clinique médicale de l'Université de Genève, veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse, et qui a facilité notre travail en nous permettant de travailler à la Clinique médicale.

Nous remercions également M. le Professeur R.-S. Mach, Directeur de la Clinique thérapeutique, qui a facilité nos recherches dans sa clinique.

Nos vifs remerciements et notre gratitude vont à M. le Docteur H. Dubois-Ferrière, privat-docent de médecine interne à la Faculté de Genève, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans son élaboration.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

*En mémoire de ma regrettée épouse
décédée par suite d'agranulocytose.*

INTRODUCTION

C'est en 1922 que SCHULTZ (33) décrit, sous le nom d'agranulocytose, un état morbide qu'il considère comme une infection particulière et dont les caractères essentiels sont une angine ulcéro-nécrotique, une leucopénie avec disparition presque totale des granulocytes, un ictère sans anémie ni hémorragie et enfin une évolution fatale.

TURK, de son côté, signale, en 1907 déjà, dans certaines septicémies une leucopénie s'accompagnant de disparition des polynucléaires.

KRACKE, en 1934, démontre que l'agranulocytose essentielle décrite par SCHULTZ est une affection exceptionnelle et prétend qu'il est plus fréquent de rencontrer des agranulocytoses d'origine médicamenteuse. Cet auteur insiste, en particulier, sur le rôle étiologique possible de certains agents thérapeutiques possédant un noyau benzénique combiné à un groupe nitrogène N ou NH ou amino NH₂. Ces observations sont confirmées par MADISON et SQUIER ainsi que par SELLING. On sait actuellement que parmi les médicaments qui le plus souvent provoquent une agranulocytose, l'aminopyrine ou le pyramidon joue un rôle de premier plan (12).

Depuis l'interdiction de l'importation et de l'usage du pyramidon au Danemark, on a vu diminuer de façon importante les cas de granulocytopénie observés dans ce pays. Les Etats-Unis, de leur côté, ont retiré du marché tous les médicaments contenant de l'aminopyrine. Sur le marché européen, en revanche, il existe de nombreuses préparations où le pyramidon est associé à divers antithermiques ou analgésiques.

* * *

Ce travail est basé sur 53 cas d'agranulocytose hospitalisés de 1935 à 1956, soit à la Clinique universitaire de Médecine interne (Dir. Prof. G. Bickel), soit à la Clinique thérapeutique universitaire (Dir. Prof. R.-S. Mach).

L'existence des sulfamidés et l'apparition des antibiotiques ont rendu notre étude intéressante, aussi bien du point de vue étiologique que de celui du traitement et de l'évolution de cette affection.

AGRANULOCYTOSE ET ALLERGIES MÉDICAMENTEUSES

L'agranulocytose aiguë considérée tout d'abord par SCHULTZ et par NAEGLI comme étant une maladie infectieuse *sui generis*, fut interprétée par la suite comme étant une médullo-toxicose. Il est classique actuellement de la rattacher plutôt aux affections du type anaphylactique ou allergique. Cette notion, issue des travaux de KRACKE aux Etats-Unis et de DE VRIES aux Pays-Bas, s'est plus spécialement affirmée lorsque MADISON et SQUIER, BENJAMIN et BIEDERMANN, ROCH et enfin ROHR démontrèrent qu'une dose insignifiante de Pyramidon peut fort bien déclencher de façon brutale et quasi instantanée une récurrence d'agranulocytose chez des malades ayant subi, au cours d'un traitement antérieur à l'aminopyrine, une première poussée de cette affection.

Du point de vue étiopathogénique, l'allergie a été longtemps considérée comme la traduction de l'agressivité des seules substances de nature protidique dites protéines hétérogènes. Pourtant LANDSTEINER et ses collaborateurs ont démontré, en 1935, qu'il était possible de sensibiliser des animaux de laboratoire à des substances de constitution chimique extrêmement simple, complètement dépourvues, dans leur formule, d'azote. Cette sensibilisation est obtenue à la condition de conjuguer ces corps simples à certains acides aminés ou à certaines protéines du sérum. Les mêmes auteurs ont observé que ce processus de conjugaison était susceptible de se produire également *in vivo*, dans le sang des sujets traités par la plupart des médicaments chimiothérapeutiques modernes. Ces derniers tiennent le rôle d'haptènes et acquièrent leurs propriétés sensibilisantes dans l'organisme même (3).

Il existe sur le marché mondial près de 150.000 préparations pharmaceutiques dont beaucoup ne constituent d'ailleurs qu'un mélange de divers produits plus simples (4). Si le problème est d'une actualité particulière, c'est en raison de la fréquence accrue et de la facilité avec laquelle on administre actuellement des produits chimiques de plus en plus variés. BICKEL admet que parmi 100 malades admis dans un hôpital, il en est 4 ou 5 en moyenne

qui sont victimes d'une réaction médicamenteuse plus ou moins grave. Cet auteur a conservé le souvenir d'une visite de son service au cours de laquelle, parmi 8 malades présentés, 7 étaient l'objet d'une complication thérapeutique contractée, dans la plupart des cas, avant l'entrée à l'hôpital.

En 1952, aux Etats-Unis d'Amérique, les produits colicylés étaient responsables de la mort de 113 enfants ainsi que le témoigne un rapport présenté par le Comité de toxicologie du Conseil de pharmacie et de chimie.

Le point d'attaque des produits chimiques sur les éléments figurés du sang pourra être soit les cellules sanguines en circulation dans l'organisme, soit les cellules de la moelle osseuse.

C'est le benzène qui, en premier lieu, a été reconnu comme substance pouvant avoir une influence défavorable sur la fonction médullaire. Expérimentalement ainsi qu'en clinique humaine, chez des ouvriers exposés à des vapeurs de benzène, on a pu observer à des degrés variables une hypoplasie médullaire se traduisant aussi bien par une neutropénie que par une anémie ou encore par une thrombocytopénie (12).

Des études relativement récentes, consacrées à l'agranulocytose secondaire à l'administration de pyramidon, ont permis de démontrer qu'il s'agit d'une réaction allergique plutôt que d'une manifestation toxique médullaire et que la destruction des granulocytes avait lieu avant tout dans le sang périphérique.

L'agranulocytose médicamenteuse ne se produit en général qu'après une ou plusieurs prises du médicament. Il faut, dans la règle, qu'un individu ait absorbé le pyramidon pendant un certain temps pour qu'une sensibilisation s'établisse. Par la suite, une nouvelle administration d'aminopyrine déclenche chez lui des accidents brutaux soit dès la première prise, soit après quelques jours. La sensibilisation, une fois acquise, peut persister durant des années et se manifester d'une façon dramatique lors d'une crise unique d'une dose réputée non toxique (12).

Dans l'énumération de nos observations personnelles, nous rapporterons le cas tragique d'une ouvrière de 43 ans absorbant à l'occasion d'un simple refroidissement s'accompagnant de céphalées, plusieurs cachets d'une préparation renfermant de l'antipyrine. L'état grippal persistant, la malade absorbe à nouveau quatre cachets du même médicament dans la même journée. Dans les

jours qui suivent elle ressent une lassitude qui s'accroît, la fièvre augmente rapidement et l'apparition d'une cystite aiguë détermine l'admission de la malade à la Clinique thérapeutique. Une formule sanguine faite à l'entrée révèle une agranulocytose. Cette affection évolue pendant 18 jours sans qu'aucun granulocyte n'apparaisse dans le sang périphérique. Le 19^e jour, les granulocytes non segmentés puis segmentés réapparaissent progressivement, s'accompagnant d'une chute thermique et d'une amorce de guérison.

A l'occasion de ce séjour, la malade est formellement mise en garde contre l'emploi de tout médicament contenant de l'antipyrine ou de l'aminopyrine. Malheureusement, en 1953, soit onze ans après le premier accident, elle absorbe deux dragées d'Irgapyrine pour calmer de vagues douleurs rhumatismales. Dans l'heure qui suit l'ingestion du médicament, la malade est prise d'un intense malaise, de frissons et de vomissements bilieux. Par la suite s'installe une température fébrile élevée. Quinze jours plus tard la malade présente une stomatite nécrosante et une vulvite du même type qui motivent son hospitalisation à la Clinique médicale. L'agranulocytose est totale. Le 23 et le 24^e jours de l'hospitalisation, on voit réapparaître les granulocytes mais la malade décède subitement en collapsus cardiovasculaire par hémorragie surrénalienne (12).

L'histoire tragique de cette malade met en évidence :

1. Le processus allergique de l'agranulocytose médicamenteuse.
2. L'apparition instantanée des troubles cliniques et des modifications hématologiques qui parlent en faveur d'une cytolyse périphérique initiale précédant les modifications secondaires au niveau de la moelle osseuse.

Notons à ce propos les expériences faites par BICKEL et DUBOIS-FERRIÈRE chez un sujet sensibilisé au Dagénan et ayant précédemment souffert d'une agranulocytose grave secondaire à l'administration de ce médicament. Une seule prise soit de 50 ou 30 centigrammes de ce sulfamide a suffi pour produire chez ce malade deux récurrences de l'affection, récurrences qui se sont manifestées par un accès de fièvre brutale, un frisson et une disparition presque instantanée des granulocytes dans le sang périphérique.

De nombreux malades réagissent de façon très spécifique à un médicament bien déterminé tel que le pyramidon ou le dagénan par exemple. Chez le sujet de BICKEL et DUBOIS-FERRIÈRE dont nous venons de parler, l'administration de cibazol, de sulfanilamide ou de pyramidon n'a provoqué aucune réaction pathologique.

Certains malades, en revanche, sont des polyallergiques. Une neutropénie récidivante est signalée par BONARD et CHENNAZ à la suite d'administration de méthylthiouracil aussi bien que d'aminopyrine chez une malade qui, en outre, avait présenté de graves accidents d'ergotisme lors d'une cure modérée de tartrate d'ergotamine.

MOESCHLIN et WAGNER ont démontré expérimentalement le mécanisme allergique de l'agranulocytose médicamenteuse. Lorsqu'on administre 30 centigrammes de pyramidon à un sujet sensibilisé à cette substance et qu'on prélève 3 heures plus tard 300 cc. de sang au moment où la crise agranulocytaire en est à son maximum, on assistera, chez des sujets normaux du même groupe auxquels ce sang a été transfusé par voie intraveineuse, à une chute importante de leucocytes en l'espace de 20 à 40 minutes. Le retour à un nombre normal de leucocytes se fait après 3 à 5 heures. Des transfusions de contrôle ainsi que l'administration subséquente de pyramidon aux sujets témoins ne provoquent aucune modification de la leucocytose. *In vitro*, au moment où la granulocytopénie est à son maximum, on découvre dans le plasma et dans le sérum du sujet sensibilisé au pyramidon, une substance non identifiée qui agglutine les leucocytes du malade aussi bien que les leucocytes d'un sujet sain.

L'examen des frottis médullaires provenant de ponctions répétées à courts intervalles durant la réaction agranulocytaire révèle que la diminution porte tout d'abord sur les métamyélocytes puis sur les myélocytes et enfin, dans les stades plus graves, les promyélocytes disparaîtront à leur tour, laissant une moelle où domineront les cellules histioréticulocytaires (12).

MOESCHLIN suggère que dans l'agranulocytose il n'existe pas une véritable inhibition de la moelle osseuse, mais plutôt un épuisement progressif consécutif à une destruction leucocytaire périphérique constante. Pour cet auteur, il ne s'agirait donc pas d'une aplasie médullaire au sens propre du terme. Si une action aplasante sur la moelle osseuse existait, toutes les cellules myéloïdes devraient être touchées simultanément. Or, ainsi que nous venons de le signaler, ce sont les métamyélocytes, puis les myélocytes, et enfin les promyélocytes qui disparaissent progressivement.

Deux objections à l'hypothèse de MOESCHLIN peuvent toutefois être émises :

1. On sait que les métamyélocytes produisent en mûrissant des polynucléaires à deux noyaux, les myélocytes des neutrophiles à

trois ou quatre noyaux tandis que les cellules à noyaux hypersegmentés proviennent des promyélocytes et des myéloblastes. Or, dans l'agranulocytose tous les neutrophiles, quelle que soit la segmentation de leurs noyaux, disparaissent simultanément aussi bien dans le sang que dans la moelle.

2. Etant donné que la quantité globale des leucocytes neutrophiles est évaluée à 40 milliards pour l'ensemble de l'organisme et que la production quotidienne normale qui est de 20 milliards environ peut être centuplée lors de la formation massive de pus, on a de la peine à penser que la moelle osseuse s'épuise avec autant de facilité (12).

Parmi les substances qui provoquent fréquemment une agranulocytose il faut citer, à côté de l'aminopyrine et de l'antipyrine, l'irgapyrine et la butazolidine (13), les sulfamidés (22), les antihistaminiques de synthèse (24, 33), les anticonvulsivants : tridione (10) et thiantoïne (16), les antithyroïdiens de synthèse : thiouracil (27), propylthiouracil (18) et méthylthiouracil (7), ainis que divers autres médicaments parmi lesquels nous citerons le pronestyl (17), le diamox et les sels d'or. Les antibiotiques eux-mêmes ont parfois provoqué des leucopénies mortelles : la pénicilline et la streptomycine (9) et surtout la chloromycétine (36, 40, 14).

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Notre étude porte sur les cas d'agranulocytose observés au cours des 21 dernières années dans les deux services de médecine de l'Hôpital cantonal de Genève. En exposant le résumé étiologique de chacun des cas, nous nous sommes intéressé à démontrer d'une manière succincte l'aspect général et commun de cette affection.

Dans la presque totalité de nos cas, les altérations médullaires dépassent la lignée leucopoïétique et atteignent également les séries érythro-poïétiques. Ces anémies n'ont été mentionnées que dans quelques cas qui servent d'exemples. Chez tous nos malades, la vitesse de sédimentation est extrêmement accélérée et la température s'élève en moyenne à 39 ou 40 degrés. Nous nous sommes contentés de n'en parler que dans certains cas.

Observation N° 1. — M^{me} C., 53 ans (O Rh —), 1952.

Au mois de juillet, la malade accuse des douleurs dans le territoire du sciatique droit ; le médecin traitant prescrit des injections dre thiocacaine et d'irgamide, puis des suppositoires de stellacyl et de spasmocibalgine. Au mois d'août apparaissent des douleurs pharyngées et une tuméfaction cervicale. A l'entrée dans le service, le 2 septembre 1952, on constate des adénopathies sous-maxillaires bilatérales et axillaires gauches. La température est de 38,5°. A l'examen du pharynx, il existe une angine ulcéro-nécrotique avec présence de muguet.

Hémogramme : globules rouges 2.560.000 par mmc, hémoglobine 45 %, globules blancs 600 par mmc (absence complète de polynucléaires).

Evolution : ascension thermique. La formule sanguine ne présente aucune modification. Exitus en hyperthermie le 6.9.1952.

Observation N° 2. — M^{me} B., 66 ans (A Rh +), 1953.

En février, état grippal traité par une potion au bromoforme, des comprimés de chlorate de potasse et d'aspirine.

Nouvel état grippal le 7 mai, prescription d'une thérapeutique identique.

A l'entrée dans le service le 9 mai, température à 41°, bronchopneumonie de la base gauche, angine modérée.

Hémogramme : globules rouges 4.220.000 par mmc, hémoglobine 84 %, globules blancs 310 par mmc, dont 1 % de neutrophiles non segmentés. Vitesse de sédimentation 115-120 mm.

Evolution : apparition de fausses membranes d'aspect diphtérique, la recherche de bacilles de Loeffler reste négative. Décès brusque le 11 mai.

Observation N° 3. — M. V., 76 ans, 1953.

Bronchopneumonies récidivantes. En avril 1953, on découvre une panmyélopathie avec splénomégalie qui est traitée par de la cortisone, des transfusions et de la triéthylène-mélatamine. Amélioration de l'état général.

A l'entrée dans le service, le 25 mai, le malade est cachectique et présente un état de déshydratation avancée. Il est pâle, ses sclérotiques sont subictériques et on palpe dans la région axillaire gauche une adénopathie assez importante.

Hémogramme : 1.710.000 globules rouges par mmc, hémoglobine 34 %, globules blancs 155 par mmc (16 % de neutrophiles non segmentés), vitesse de sédimentation 70-95 mm.

Evolution : baisse de la température les premiers jours. Aggravation de l'état, exitus.

Observation N° 4. — M^{me} L., 35 ans, 1952.

Le 5 mars, douleurs au niveau de la cavité buccale, température à 39 degrés. Apparition quelques jours plus tard d'ulcérations pharyngées.

A l'entrée dans le service, le 24 mars : adénopathies cervicales. Ulcérations multiples des muqueuses buccales et gingivales.

Hémogramme : globules rouges 3.200.000 par mmc, globules blancs 3.500 par mmc (absence complète de polynucléaires neutrophiles).

L'interrogatoire de la malade nous apprend qu'avant cette affection elle a pris 2 à 3 suppositoires de somnocal.

Evolution : chute rapide de la température. Hémogramme normal.

Observation N° 5. — M^{me} S., 36 ans, 1953.

Fatigue générale durant deux à trois mois. Le 26 juin, apparition d'une angine traitée par de l'optalidon.

A l'entrée, le 30 juin, l'hémogramme révèle une agranulocytose, les globules blancs étant à 900 par mmc. Globules rouges 2.940.000 par mmc. Température 39 degrés. Malgré un traitement adéquat, les globules blancs demeurent aux environs de 300 par mmc. Exitus le neuvième jour.

Observation N° 6. — M^{me} L., 54 ans, 1953.

En 1942, agranulocytose au pyramidon traitée par des transfusions et du cibazol. Guérison.

Douze ans plus tard, la malade absorbe 2 comprimés d'irgapyrine qui déclenchent des phénomènes d'intolérance avec des ulcérations gingivales, vulvaires et anales.

A l'entrée : température à 38,7°. L'hémogramme révèle une agranulocytose complète. Les 23^e et 24^e jours de l'hospitalisation, on voit réapparaître les granulocytes, mais la malade meurt subitement en collapsus aigu par hémorragie surrénalienne.

Observation N° 7. — M. H., 83 ans (O Rh +), 1954.

Au début du mois de novembre 1953, le malade absorbe 8 comprimés d'irgapyrine. Le 5 novembre : frissons et délire. Le lendemain la fièvre est élevée.

A l'entrée, le 7 novembre, la température est à 39,2° et on note des signes de condensation à la base pulmonaire droite.

Hémogramme : 890 globules blancs par mmc, dont 6 % de neutrophiles, Globules rouges 3.860.000 par mmc.

Hémoculture stérile. Vitesse de sédimentation 112-125 mm.

Evolution : baisse de la température, amélioration de la VS. La myélopoïèse reprend et à la sortie l'hémogramme est le suivant : 6000 globules blancs par mmc, 57 % de neutrophiles, 3.850.000 globules rouges par mmc.

Observation N° 8. — M^{me} P., 63 ans (O Rh +), 1955.

En janvier 1954, séjour hospitalier pour asthénie et anorexie. Hémogramme : 3.000.000 globules rouges par mmc, leucopénie à 1000 par mmc dont 30 % de neutrophiles. Après trois mois de traitement, les globules remontent à 4950 par mmc.

En janvier 1955 : état grippal. A l'entrée, la température est à 39°, il existe des ulcérations de la muqueuse buccale et des gencives.

Hémogramme : 2.430.000 globules rouges par mmc, 48 % d'hémoglobine. 850 globules blancs par mmc, dont 37 % de neutrophiles. Vitesse de sédimentation 143-148 mm.

Evolution : la température demeure aux environs de 40°. Signes de condensation pulmonaire bilatérale. La formule sanguine montre que le taux des globules blancs n'a jamais dépassé 1300 par mmc. Exitus en hyperthermie.

Observation N° 9. — M^{me} P., 54 ans (B Rh +), 1955.

Maladie de Basedow traitée en 1934 par ligature des artères thyroïdiennes et plus tard par thyroïdectomie partielle. Une nouvelle intervention est pratiquée en 1940, qui est suivie de radiumthérapie. En 1947, réapparition des symptômes. Traitement par le thiomidil. En 1951, hospitalisation pour une nouvelle thérapeutique par les antithyroïdiens. L'hémogramme révèle à cette époque un taux de 1600 globules blancs par mmc dont 25 % de neutrophiles.

En 1954, la maladie fait un nouveau séjour dans le service pour agranulocytose aiguë et angine nécrotique secondaire à la reprise du traitement par le thiomidil. A l'occasion de douleurs vésiculaires, on prescrit du pyramidon qui amène une nouvelle poussée d'agranulocytose.

Evolution favorable.

Observation N° 10. — M. N., 73 ans, 1955.

Agranulocytose secondaire à l'administration de suppositoires de somnocal.

Hémogramme : 3.000.000 globules rouges par mmc, 700 leucocytes par mmc avec disparition complète des granulocytes. Vitesse de sédimentation 76-110 mm.

Evolution : après 8 jours de traitement, on note 3500 globules blancs par mmc dont 55 % de neutrophiles.

Observation N° 11. — M^{me} A., 64 ans (O Rh +), 1955.

Cette malade, souffrant d'une gonarthrose bilatérale, absorbe à dix jours d'intervalle de petites doses d'irgapyrine. Une semaine avant son entrée dans le service, elle se plaint de malaises et d'anorexie et présente des vomissements.

Hémogramme : globules rouges 3.520.000 par mmc, globules blancs 675 par mmc (absence complète de granulocytes).

Evolution : la température oscille entre 39 et 41 degrés. Apparition d'une oïdiomycose buccale. Chute des globules blancs à 125 par mmc. Existus en hyperthermie.

Observation N° 12. — M^{me} Z., 73 ans (A Rh +), 1955.

Douleurs rhumatismales depuis plusieurs années. Absorbe en 1952 et en 1954 de l'irgapyrine. En octobre 1955, un médecin lui prescrit une poudre contenant du pyramidon et quelque temps plus tard une préparation contenant également cette substance.

A l'entrée dans le service, l'hémogramme montre une leucopénie à 1150 par mmc dont 9,5 % de granulocytes. La vitesse de sédimentation est à 60-93 mm.

Evolution : défervescence thermique, amélioration progressive de l'état général et ascension rapide du taux des leucocytes.

Observation N° 13. — M. G., 56 ans (B Rh +), 1956.

Traité en 1945 pour une tuberculose pulmonaire bilatérale. Nouveau séjour en septembre 1956. Le malade prend quelques suppositoires de Treupel. Le 30 octobre 1956, on constate une leucopénie à 1700 avec une répartition normale.

Observation N° 14. — M. L., 63 ans (O Rh +), 1948.

Appendicite chronique et péritonite toxique traitée par 20 g d'irgamide intrapéritonéal. Vingt-six jours plus tard, apparition d'une angine

nécrosante s'accompagnant d'une température à 40 degrés et d'une agranulocytose.

Hémogramme : 1150 globules blancs par mmc (absence complète de granulocytes). Pas d'anémie.

Evolution favorable.

Observation N° 15. — M. V., 76 ans (A Rh +), 1949.

En août, état fébrile entre 39 et 40 degrés avec douleurs dans la région des loges rénales.

Hémogramme : 950 globules blancs par mmc (absence de neutrophiles).

Evolution : l'agranulocytose persiste et le malade décède sans que la cause étiologique de l'hémopathie ait pu être déterminée.

Observation N° 16. — M^{me} N., 44 ans (A Rh +), 1949.

Traitée depuis deux ans par radiothérapie pour leucémie lymphatique. Etat septique qui motive l'hospitalisation.

Hémogramme : 17.000 globules blancs dont 2 % de neutrophiles non segmentés. Exitus le deuxième jour de l'hospitalisation.

Observation N° 17. — M. L., 39 ans (O Rh +), 1950.

A l'entrée dans le service : polypnée, cyanose, température à 39 degrés, pouls filant à 130 par minute. L'examen révèle une bronchopneumonie bilatérale.

Hémogramme : 2000 globules blancs par mmc (absence totale de granulocytes). Exitus peu après l'entrée. L'étiologie demeure inconnue.

Observation N° 18. — M. S., 46 ans (A Rh +), 1951.

L'affection débute par une angine pultacée et un foyer de bronchopneumonie.

A l'entrée céphalées et température fébrile. Une cure d'elkosine ne modifie guère cet état. Dix jours après l'entrée on constate une granulocytopenie atteignant 18 % sur un total de 3000 globules blancs.

Evolution favorable.

Observation N° 19. — M. M., 75 ans (O Rh +), 1951.

Malade souffrant d'une érythrodermie traitée par la radiothérapie. A la suite de ce traitement s'installe une agranulocytose.

Hémogramme : 500 globules blancs par mmc, dont 2 % de neutrophiles. Amélioration de la formule par un traitement adéquat.

Observation N° 20. — M^{me} T., 34 ans (O Rh +), 1953.

Oreillons 17 jours avant l'entrée dans le service. La malade absorbe 3 g de pyramidon environ.

Formule sanguine : 1200 globules blancs dont 240 granulocytes par mmc. Exitus.

Observation N° 21. — M. K., 76 ans, 1954.

Granulocytopenie survenue à la suite d'un traitement à la liqueur de Fowler administrée pourtant sous thérapeutique cortisonique.

Hémogramme : 525 globules blancs dont 12 % de neutrophiles.

Evolution favorable.

Observation N° 22. — M^m L., 37 ans, 1954.

Malade hospitalisée en 1952 déjà pour une agranulocytose secondaire à l'administration de suppositoires de somnocodal. Opérée en février 1954 et souffrant dans les suites opératoires d'insomnie, on lui prescrit à nouveau du somnocodal et de la cibalgine. La température s'élève.

Hémogramme : 3850 globules blancs par mmc avec absence totale de neutrophiles segmentés.

Evolution favorable.

Observation N° 23. — M^m B., 43 ans (O Rh +), 1954.

Etat grippal traité par une cure d'irgafène conjointement à quelques prises de saridon. Reprise de la température.

Hémogramme : 1150 globules blancs par mmc avec 51 % de neutrophiles.

Evolution favorable.

Observation N° 24. — M^{ll} G., 61 ans, 1954.

Périarthrite scapulo-humérale traitée par l'irgapyrine. Début d'angine. Hémogramme : 1150 globules blancs par mmc dont 1 % de neutrophiles. Vitesse de sédimentation 78-120 mm.

Evolution favorable.

Observation N° 25. — M^m P., 53 ans (B Rh +), 1954 .

Hospitalisée en 1951 pour un état fébrile d'origine indéterminée, cette malade est atteinte successivement de deux accidents toxiques dûs à l'administration de gynergène. En outre M^m P., lors du même séjour hospitalier, souffre d'une agranulocytose secondaire à l'administration de thiomidil.

Un nouvelle hospitalisation est motivée par une angine nécrotique et une ulcération de la langue. A l'origine de ces manifestations morbides se trouve une nouvelle cure de thiomidil. Au cours du séjour, la malade souffrant de douleurs vésiculaires, l'administration de spasmocibalgine est ordonnée. Une nouvelle agranulocytose se manifeste à l'occasion de cette thérapeutique.

Observation N° 26. — M^m L., 28 ans, 1955.

Sujette à des angines durant l'année qui précède l'hospitalisation. Absorption de persédon, de treupel, de saridon. Apparition d'une amygdalite avec agranulocytose. Vitesse de sédimentation 115-139 mm.

Evolution favorable.

Observation N° 27. — M^{lle} T., 34 ans, 1955.

Sujette aux insomnies. Prend depuis une année du plexonal et du persédon. En février 1955, angine pseudo-meubraneuse.

Hémogramme : 350 polynucléaires par mmc. Vitesse de sédimentation 126-134 mm. Température 40 degrés.

Evolution favorable.

Observation N° 28. — M^{me} G., 38 ans (A Rh +), 1955.

Antécédents de neutropénie au thiomidil, au basthioryl, au somnodal et à l'irgapyrine. Une semaine avant l'entrée à l'hôpital, se plaint de céphalées à la suite d'une intoxication alimentaire. Absorbe de la cibalgine. Développement d'une agranulocytose complète.

Evolution favorable.

Observation N° 29. — M^{me} B., 80 ans, 1947.

Péritonite généralisée.

Hémogramme : 1100 leucocytes dont 13 % de neutrophiles non segmentés. Etiologie de cette granulocytopénie, inconnue. Exitus quelques jours après l'entrée.

Observation N° 30. — M. A., 63 ans, 1947.

Thrombophlébite de la jambe gauchée traitée au diazil. Eruption cutanée au niveau du tronc et des cuisses. Température 39 degrés.

L'examen de la formule sanguine ne montre aucun neutrophile.

Evolution : en supprimant le diazil, les neutrophiles réapparaissent progressivement.

Observation N° 31. — M^{me} C., 65 ans (B Rh +), 1947.

Etat toxique grave avec température à 40 degrés. Ulcérations périanales et buccales, cystite.

Hémogramme : 1.800.000 globules rouges par mmc, hémoglobine à 36 %. 1100 globules blancs avec 50 % de granulocytes. Etiologie inconnue. Exitus après quelques jours.

Observation N° 32. — M. S., 72 ans, 1944.

Cachexie marquée, insuffisance cardiaque décompensée.

Hémogramme : 3.500.000 globules rouges par mmc. Hémoglobine 64 %, 1200 globules blancs par mmc, dont 15 % de neutrophiles. Etiologie inconnue. Exitus 3 jours après le début de l'hospitalisation.

Observation N° 33. — M^{me} L., 43 ans, 1942.

Entre à l'Hôpital avec une stomatite ulcéreuse importante et une température à 39,5 degrés. L'interrogatoire apprend que la malade a absorbé des cachets du D^r Faivre contenant de l'antipyrine.

Hémogramme : 3200 globules blancs par mmc, aucun granulocyte.

Evolution favorable.

Observation N° 34. — M^{me} G., 30 ans, 1935.

Traitée à domicile pour asthénie, vertiges et état fébrile à 38,5 degrés.

Hémogramme : 3937 globules blancs dont 35 % de neutrophiles. Etiologie inconnue.

Observation N° 35. — M^{me} S., 73 ans, 1936.

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque et douleurs rhumatismales. Administration d'un suppositoire de cibalgine.

Hémogramme : 1180 globules blancs par mmc, aucun neutrophile. Exitus.

Observation N° 36. — M^{me} S., 21 ans (O Rh +), 1951.

Antécédents de rhumatisme articulaire aigu et de méningite lymphocytaire bénigne. A la suite d'une interruption d'une troisième grossesse on constate l'apparition d'une granulocytopenie.

Hémogramme : 2900 globules blancs dont 8 % de polynucléaires. Etiologie exacte inconnue.

Observation N° 37. — M^{me} Z., 55 ans (A Rh +), 1951.

Névrite du bras droit traitée par l'irgapyrine. Deux mois plus tard, apparition d'une angine et d'une furonculose nasale s'accompagnant d'un œdème palpébral. Température 39,6 degrés.

Hémogramme : 2.810.000 globules rouges par mmc, 420 globules blancs par mmc, absence de polynucléaires.

Evolution favorable.

Observation N° 38. — M. V., 76 ans (A Rh +), 1951.

Angine et température à 39,5°. Avant son entrée dans le service, le malade avait pris des suppositoires de cibalgine pour calmer des douleurs occasionnées par un glaucome de l'œil gauche.

Hémogramme : 800 globules blancs, dont 11 % de polynucléaires.

Evolution favorable.

Observation N° 39. — M^{me} R., 32 ans (O Rh +), 1950.

A noter que la malade a une réaction de Wassermann positive. En octobre et novembre 1949 est atteinte d'angines à répétition, traitées par la pénicilline. En juillet 1950, nouvelle angine avec gingivite suppurée. Souffre par la suite de furonculose et de sinusite maxillaire droite. Traitement sans succès par de la pénicilline, du diazil et de la gantrisine. Température à 40 degrés.

Hémogramme : 2.480.000 globules rouges par mmc, hémoglobine 53 %, globules blancs 500 par mmc, dont 22 % de neutrophiles. Exitus le deuxième jour de l'hospitalisation.

Observation N° 40. — M^{me} C., 71 ans (A Rh +), 1950.

Deux séjours en 1948 et 1950 pour tuberculose pulmonaire. Durant le dernier séjour, des suppositoires de somnocodal forte lui sont administrés.

Hémogramme : 650 globules blancs par mmc, dont 7 % de neutrophiles. Trois jours plus tard on dénombre 140 globules blancs, dont 18 % de neutrophiles. Exitus.

Observation N° 41. — M. G., 47 ans, 1949.

Etat grippal avec température élevée et céphalées. Traitement par la cibalgine et l'irgafène. Aggravation brusque de l'état du malade. Température 40,7 degrés.

Hémogramme : 1775 globules blancs par mmc, absence de neutrophiles. Exitus.

Observation N° 42. — M^{lle} B., 23 ans, 1948.

Envoyée d'urgence à l'Hôpital pour agranulocytose complète secondaire à l'absorption de pyramidon. Température 39,2°.

Evolution favorable.

Observation N° 43. — M. C., 63 ans, 1946.

Apparition brusque de dysphagie avec température à 39°. Administration d'elkosine et de chlorate de potasse.

A l'entrée température à 39,4°, angine nécrotique.

Hémogramme : 550 globules blancs par mmc, absence de granulocytes. Exitus.

Observation N° 44. — M. F., 74 ans, 1946.

Hémogramme : 900 globules blancs, dont 13 % de neutrophiles. Origine de la granulocytopenie, inconnue. Exitus après un jour d'hospitalisation.

Observation N° 45. — M. B., 25 ans, 1945.

Angine à streptocoque traitée par l'elkosine et l'irgafène. Otite moyenne droite suppurée.

Hémogramme : 1450 globules blancs par mmc, dont 37 % de granulocytes.

Evolution favorable.

Observation N° 46. — M. M., 66 ans, 1945.

Blessure à l'auriculaire droit avec lymphadénite satellite. Administration de suppositoires d'aminopyrine. Température 39 degrés.

Hémogramme : 555 puis 88 globules blancs par mmc. Absence de neutrophiles. Exitus.

Observation N° 47. — M. R., 68 ans, 1943.

Agranulocytose et angine avec température à 39 degrés due à l'absorp-

tion de pyramidon. Hémogramme : 2900 globules blancs par mmc, dont 15 % de neutrophiles.

Evolution favorable.

Observation N° 48. — M. R., 35 ans, 1942.

A noter que le malade exerce la profession d'argenteur-doreur et est exposé à l'inhalation prolongée de benzol.

Hémogramme : 2.730.000 globules rouges, hémoglobine 60 %, 2625 globules blancs dont 22 % de neutrophiles.

Evolution favorable.

Observation N° 49. — M. B., 40 ans, 1940.

Exerce la profession de médecin radiologue.

Hémogramme : 3540 globules blancs, dont 42 % de neutrophiles.

Evolution favorable.

Observation N° 50. — M^{lle} F., 61 ans, 1938.

Un mois avant l'entrée à la Clinique absorbe des comprimés de cérébrol, préparation contenant du pyramidon. Par la suite s'installe une angine et une agranulocytose.

Hémogramme : 450 globules blancs par mmc, absence de polynucléaires. Exitus.

Observation N° 51. — M^{me} S., 23 ans, 1937.

Granulocytopenie d'origine inconnue. Entre à la Clinique en présentant d'importants hématomes au niveau des cuisses et des avants-bras. Hémorragies gingivales. Température 38 degrés.

Hémogramme : 2887 globules blancs par mmc, dont 22 % de neutrophiles. Exitus après 10 jours d'hospitalisation.

Observation N° 52. — M^{me} C., 47 ans, 1937.

Entre dans le service pour angine et pharyngite gangréneuses à la suite de l'administration, quelques jours auparavant, d'une préparation contenant du pyramidon.

Hémogramme : 1800 globules blancs, absence de polynucléaires. Exitus le jour de l'entrée.

Observation N° 53. — M^{me} L., 29 ans, 1937.

Souffre d'une angine qu'elle soigne par du saridon et par une préparation contenant du pyramidon. Température à l'entrée, 40 degrés.

Hémogramme : 1300 globules blancs, absence de neutrophiles.

Evolution favorable.

COMMENTAIRES ET RÉCAPITULATIONS GRAPHIQUES

Age Année	20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71 <	Cas par année
1935							1
1936							1+
1937							1 2+
1938							1+
1939							—
1940							1
1941							—
1942							2
1943							1
1944							1+
1945							1 1+
1946							2+
1947							1 2+
1948							2
1949							3+
1950							3+
1951							5
1952							1 1+
1953							5+
1954							6
1955							6 2+
1956							1
Cas par classe d'âge	$\frac{6}{1+}$	$\frac{6}{4+}$	$\frac{3}{3+}$	$\frac{4}{2+}$	$\frac{4}{7+}$	$\frac{6}{7+}$	$\frac{29}{24+}$



Survivants



Décédés

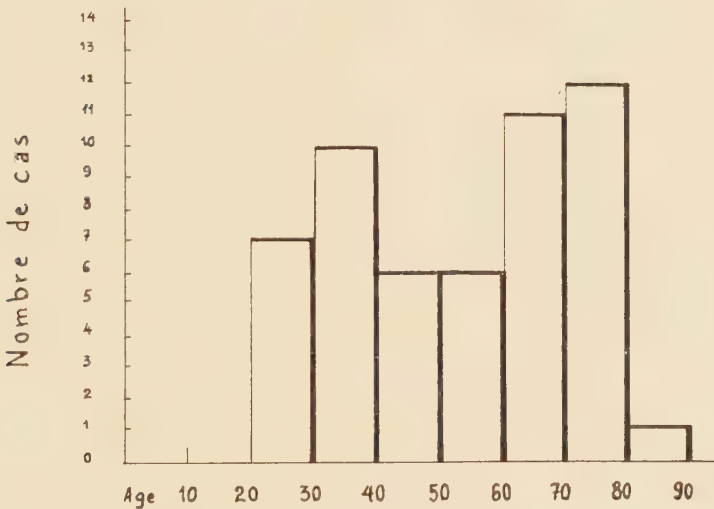
Graphique N° 1. — Récapitulation des cas d'agranulocytose hospitalisés à l'Hôpital cantonal de Genève, de 1935 à 1956

Le graphique N° 1 permet d'avoir une vue d'ensemble schématique des cas énumérés dans le chapitre des observations personnelles. Relevons d'emblée que dans 24 cas sur 53, l'agranulocytose a mené à l'exitus, ce qui représente une mortalité de 43,3 %.

Nous mentionnerons par la suite, à l'aide de tableaux et de représentations graphiques, quelques particularités concernant la morbidité et la mortalité dues à l'agranulocytose.

Sexe : sur les 53 cas étudiés, 21 malades sont du sexe masculin et 32 du sexe féminin, la proportion est d'environ 40 % pour les hommes et de 60 % pour les femmes.

Age : l'âge moyen de nos malades se situe aux environs de 53 ans. Le plus jeune a 20 ans et le plus âgé 83 ans.



Graphique N° 2. — Morbidité selon l'âge

TABLEAU I

Age	Nombre de cas	Taux	
20-30 ans	7	13,2 ‰	
31-40	10	18,9 ‰	43,4 ‰
41-50	6	11,3 ‰	
51-60	6	11,3 ‰	
61-70	11	20,8 ‰	56,6 ‰
71-80	12	22,6 ‰	
81	1	1,9 ‰	
	53	100,0 ‰	100,0 ‰

Le graphique N° 2 et le tableau I qui s'y rapporte permettent de constater que la morbidité est plus élevée chez les malades âgés de plus de 50 ans.

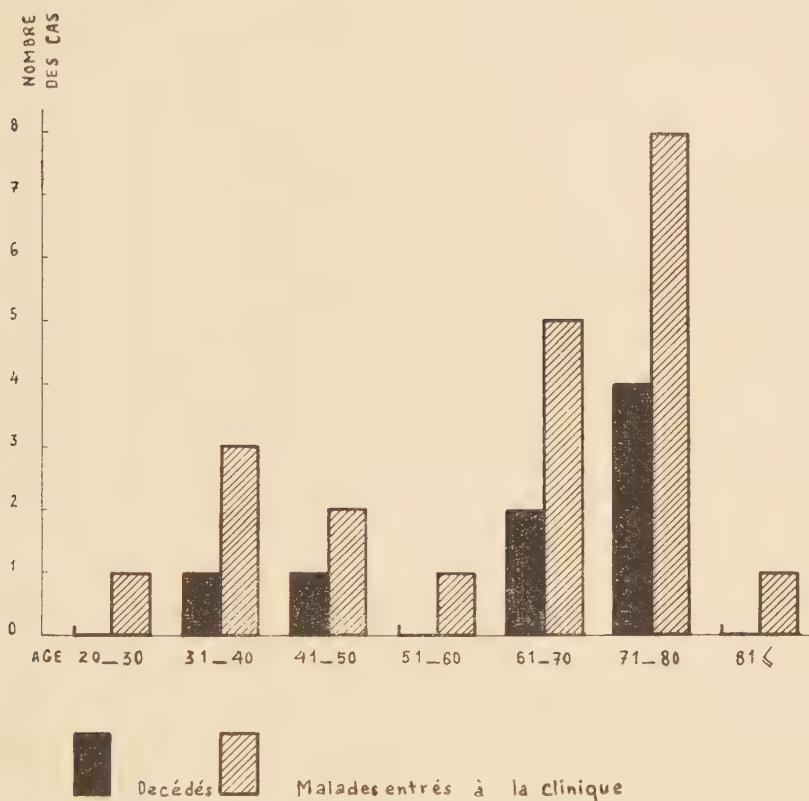
TABLEAU II

MORTALITÉ SELON L'ÂGE

Age	Nombre de cas	Cas décédés	Taux par rapport au nombre total de mortalité	Taux par rapport à chaque décade
20-30 ans	7	1	4,1 ‰	14,3 ‰
31-40	10	4	16,7 ‰	40,0 ‰
41-50	6	3	12,5 ‰	50 ‰
51-60	6	2	8,3 ‰	33,3 ‰
61-70	11	7	29,2 ‰	63,6 ‰
71-80	12	7	29,2 ‰	58,3 ‰
	53	24	100,0 ‰	

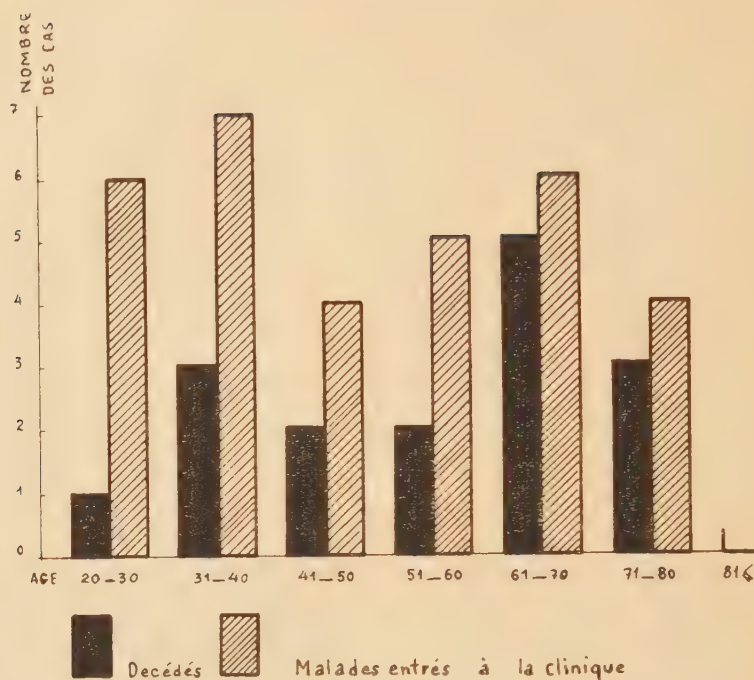
Comme pour la morbidité, c'est entre 61 et 80 ans que l'agranulocytose est la plus élevée.

MORTALITÉ SELON LE SEXE ET L'ÂGE



Graphique N° 3. — Taux de mortalité chez les hommes

Ce graphique concerne les hommes traités pour agranulocytose. Relevons que sur 21 sujets hospitalisés, 8 sont décédés de leur hémopathie, ce qui représente le 38,1 %.



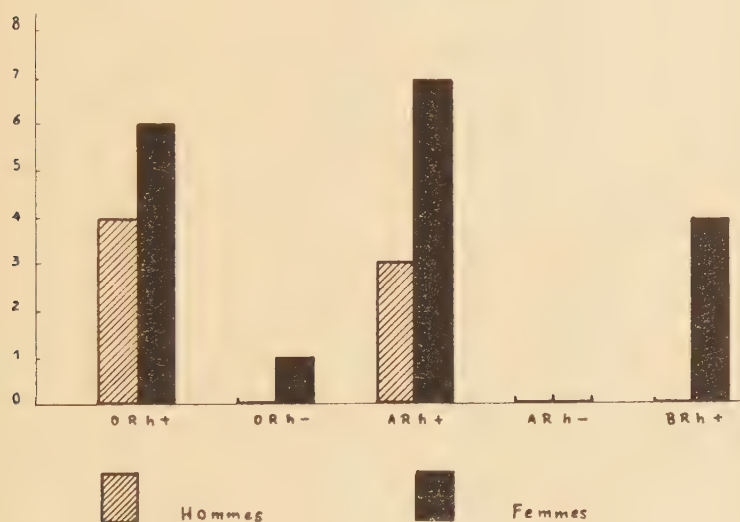
Graphique N° 4. — Taux de mortalité chez les femmes

Du graphique N° 4 nous notons que sur 32 femmes ayant séjourné à l'hôpital, 16 sont décédées à la suite de leur affection sanguine. Le taux de 50 % est donc nettement plus élevé que celui observé pour le sexe masculin.

En confirmation du tableau II, il ressort de ces deux graphiques que le taux de mortalité est le plus élevé entre 61 et 80 ans.

AGRANULOCYTOSE ET GROUPES SANGUINS

Sur un total de 53 malades, nous avons obtenu vingt-cinq fois l'indication du groupe sanguin et la détermination du facteur Rh. Notons qu'il s'agit de 18 femmes et de 7 hommes.



Graphique N° 5. — Agranulocytose et groupes sanguins

A l'analyse du graphique N° 5, il est frappant de constater que la grande majorité des cas d'agranulocytose concerne des malades Rh +. En effet, sur 25 cas, il n'y en a qu'un seul qui soit Rh -.

Cette constatation est-elle le fait d'un simple hasard ou faut-il, au contraire, retenir cette particularité et lui faire jouer un rôle prédisposant dans l'apparition de l'hémopathie ? Il est impossible de conclure étant donné le nombre restreint de cas étudiés dans le cadre de ce travail. Toutefois, une étude statistique plus importante serait d'un intérêt certain.

ANALYSE ÉTIOLOGIQUE

TABLEAU III

Agent	Nombre de cas
Pyramidon	26
Sulfamides	7
Rayons X	3
Thiomidil	2
Bromoforme et aspirine	1
Treupel	1
Liquide de Fowler	1
Benzol	1
Inconnu	11
	53

En complément des nombreux travaux — parmi lesquels nous ne citerons que ceux de COVNER et HALPERN ainsi que ceux de PLUM — concernant l'étiologie de l'agranulocytose, relevons que dans notre série le pyramidon où les agents thérapeutiques contenant cette substance, constituent de loin l'origine la plus fréquente de l'hémopathie dont nous nous occupons. Les sulfamides se placent au second rang et nous noterons à ce propos que HAGERMAN et FRANZ-BLAU, ainsi que LAZARUS et SCHWARZ, ont de leur côté rapporté plusieurs cas de granulocytopénie survenue après absorption de gantrisine.

TRAITEMENT

La technique des doses progressives, préconisées par BESREDKA, se révèle fréquemment efficace dans les allergies provoquées par un sérum ou par un agent de nature protéinique ; les tentatives de désensibilisation aux substances non protidiques ne donnent pas, dans la règle, des résultats assez convaincants (5).

En principe, une agranulocytose allergique est toujours spontanément réversible. A condition que la substance responsable soit immédiatement identifiée et définitivement écartée, la moelle osseuse est capable de reprendre assez rapidement sa fonction leucopoïétique (12).

Après la suppression de l'agent causal, il faut stimuler l'hématopoïèse et combattre l'anémie secondaire à l'aide de transfusions sanguines répétées. Rappelons, à ce propos, que la transfusion n'amène pas d'enrichissement leucocytaire et que les leucocytes transfusés sont immédiatement retirés de la circulation et fixés surtout au niveau du parenchyme pulmonaire, où ils sont détruits. Chez des malades atteints d'agranulocytose, DUBOIS-FERRIÈRE a procédé à plusieurs reprises à des numérations globulaires avant, pendant et après des transfusions, sans jamais observer une augmentation, même transitoire, du nombre des leucocytes en circulation.

Il est possible que les produits du catabolisme des leucocytes, transfusés et détruits dans les poumons, exercent une certaine stimulation de la moelle osseuse et qu'ils puissent servir à la synthèse de nouveaux polynucléaires (12).

L'administration d'un antibiotique approprié écarte la menace d'une infection secondaire.

L'ACTH, la cortisone et ses dérivés réduisent les réactions d'hypersensibilité à leur minimum. Agissent-ils en établissant un plan de clivage entre les leucocytes et l'allergène ou ne font-ils que favoriser l'action des antibiotiques ? Il est fort probable que les deux mécanismes interviennent dans leur action.

Il faut, dans tous les cas, administrer la cortisone et l'ACTH conjointement à des antibiotiques afin d'éviter, chez des malades prédisposés à l'infection, une extension foudroyante de cette dernière.

CONCLUSION ET RÉSUMÉ

L'étude de 53 cas d'agranulocytose traités à l'Hôpital cantonal de Genève, depuis 1935 jusqu'à la fin de 1956, nous permet de tirer les conclusions suivantes :

1. L'agranulocytose est plus fréquente chez les femmes.

Sur 53 malades, il y a 32 femmes (60 %) et 21 hommes (40 %). Cette prédominance est également signalée par d'autres auteurs.

2. L'agranulocytose est plus fréquente après 50 ans. Dans notre série, nous constatons que 23 malades étaient âgés de moins de 50 ans tandis que 30 dépassaient la cinquantaine.

3. La mortalité la plus élevée est constatée chez les malades âgés de 61 à 70 ans (7 décès sur 11 cas).

4. La mortalité féminine est plus élevée que celle des hommes.

5. Il est intéressant de noter que sur 25 malades atteints d'agranulocytose, chez lesquels le groupe sanguin et le facteur Rh ont été déterminés, 24 sont du groupe Rh + tandis qu'il n'y en a qu'un seul qui soit Rh négatif.

6. Conformément à de nombreux autres travaux, nous constatons que le pyrimidon et ses dérivés sont responsables de la majorité des cas d'agranulocytose.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHARD C. — Leçons cliniques sur les maladies du sang et des organes hématopoiétiques, 214 et 223, Paris, Masson & Cie édit., 1931.
2. BENJAMIN J.-E. et BIEDERMAN J.-B. — Agranulocytic leukopenia. Report of a case successfully treated with X — rays and some observations on the effect of amidopyrine. *J.A.M.A.* 103 161-163, juill. 1934.
3. BICKEL G. — Les allergies médicamenteuses in 6^e Journée d'exposés cliniques et thérapeutiques 11-36, Méd. et Hyg. édit., 1955.
4. BICKEL G. — Les réactions médicamenteuses en pratique générale. Cours de perfectionnement de la Faculté de médecine de Genève. Méd. et Hyg. 14, 420, oct. 1956.
5. BICKEL G. — Prévention et traitement des allergies médicamenteuses. Méd. et Hyg. 14, 152, avril 1956.

6. BICKEL G. et DUBOIS-FERRIÈRE H. — Agranulocytose et traitement sulfamidé. *Rev. Méd. Suisse rom.* 63, 130-141, févr. 1943.
7. BONARD E.-C. et CHENNAZ P. — Hyperthyroïse et agranulocytose. *Praxis* 44, 938-940, oct. 1955.
8. COVNER A.-H. et HALPERN S.-L. — Fatal agranulocytosis. *New England J. Med.* 242, 49-52, janv. 1950.
9. DAMESHEK W. — Hemotoxic reactions to drugs. *Postgrad. Med.* 16, 369-380, nov. 1954.
10. DAVIS J.-P. et LENNOX W.-G. — The effect of trimethyloxazolidinedione (Tridione) on the blood. *J. Pediat.* 31, 24-33, juill. 1947.
11. DE VRIES. — Recidiveerend agranulocytic syndrom. *Nederl. tijdschr.*
12. DUBOIS-FERRIÈRE H. — Les hémopathies d'origine médicamenteuse in 6^e Journée d'exposés cliniques et thérapeutiques 189-212, *Méd. et Hyg. édit.*, 1955.
13. ETESS A.-D. et JACOBSON A.-S. — Fatality due to agranulocytosis following use of phényl butazone (Butazolidin). *J.A.M.A.* 151, 639-640, févr. 1953.
14. GILL P.-E. — Agranulocytosis following chloromycetin. *M. J. Australia* 1, 768-769, 1950.
15. HAGERMAN D.-D. et FRANZBLAU S.A. — Gantrisin sulfizoxazole-induced granulocytopenia. *J.A.M.A.* 147, 1657, déc. 1951. v. *geneesk.* 77, 4443-4445, sept. 1933.
16. HUSSAR A.-E. et ROGER H.-B. — Agranulocytosis accuring during phethenylate (Thiantoin) sodium therapy. *J.A.M.A.* 149, 1312-1313, août 1952.
17. INOUE M., MILLAR J. et TOWNSEND J.-H. — Agranulocytosis following maintenance dosage of Pronestyl : report of severe cases with recovery. *J.A.M.A.* 147, 652-653, oct. 1951.
18. JULIAR B. et HARRIS T.-L. — Fatal agranulocytosis during propylthiouracil therapy. *J.A.M.A.* 139, 646-647, mars 1949.
19. KRACKE R.-R. et PARKER F.-P. — The etiology of granulocytopenia (agranulocytosis) with particular reference to the drugs containing benzenering. *J. Lab. Clin. Med.* 19, 799-818, mai 1934.
20. LANDSTEINER K. et JACOBS J. — Studies on sensitization of animals with simple chemical compounds *J. Exper. Med.* 61, 643-656, mai 1935.
21. LAZARUS J.-A. et SCHWARZ L.-H. — A clinical study of a new sulfonamide in the treatment of urinary tract infection. *J. Urol.* 61, 649, sept. 1949.
22. MARCH R.-S. — Incidents et accidents de la thérapeutique sulfamidée. Première journée de thérapeutique clinique 51-89. Genève, Skira édit., 1943.

23. MADISON F.-W. et SQUIER T.-L. — The etiology of primary granulocytopenia (Agranulocytic Angina). *J.A.M.A.* 102, 755-759, mars 1934.
24. MARTLAND H.-S. et GUCK J.-K. — Agranulocytosis after anti-histaminic therapy. Report of a case following the prolonged use of tripeleminamine (Pyribenzamine) hydrochloride. *J.A.M.A.* 143, 742-743, juin 1950.
25. MOESCHLIN S. — Immunological granulocytopenia and agranulocytosis (Clinical aspects). *Sang* 26, 32-51, janv. 1955.
26. MOESCHLIN S. et WAGNER K. — Agranulocytosis due to the occurrence of leucocyte-agglutinins (pyramidon and cold-agglutinins), *Acta Haemat.* 8, 29-41, juill.-août 1952.
27. MOOR F.-D. — Toxic manifestations of thiouracil therapy. *J.A.M.A.* 130, 315-319, févr. 1946.
28. NAEGELI O. — Die akuten Blutkrankheiten. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 47, 152-193, 1935.
29. PLUM P. — Agranulocytosis due to amynopyrine. *Lancet* 1, 14-20, janv. 1935.
30. PLUM P. — Clinical and experimental investigations in agranulocytosis, London, Lewis édit., 1937.
31. ROCH M., NAVILLE M. et JENDT S. — Agranulocytose récidivante. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris* 53, 988-993, juill. 1937.
32. ROHR K. — Der heutige Stand der Agranulocytose forschung. *Helv. med. acta* 6, 611-636, mai 1939.
33. ROOS G. — Un cas d'agranulocytose mortelle causée par l'emploi prolongé de Néo-antergan. *Press méd.* 58, 448, avril 1950.
34. SCHULTZ W. — Cité par Achard.
35. SELLING L. — Benzol as a leucotoxin. *Johns Hopk. Hosp. Rep.* 17, 83-94, 1946.
36. SMADEL J.-E. — Chloramphenicol (chloromycetin) in the treatment of infectious diseases. *Am. J. Med.* 7, 671-685, nov. 1949.
37. STORMONT R.-T. et CONLEY B.-E. — Precautions regarding salicylates including aspirin. Report to the Council on pharmacy and chemistry. *J.A.M.A.* 158, 831, juill. 1955.
38. TÜRK W. — Cité par Achard.
39. VAN HEUSDEN E.-G. — Irgapyrine. *Nederl. tijdschr. v. geneesk.* 913, 213, janv. 1952.
40. VOLINI I.-F., GREENSPAN I., EHRLICH L., GONNER J.-A., FELSENFELD O. et SCHWARTZ S.-O. — Hemopoietic changes during administration of chloramphenicol (chloromycetin). *J.A.M.A.* 142, 1333-1335, avril 1950.

